

A		B		C	X
---	--	---	--	---	---

N° de recours : W 49/91 - 3.3.2

N° de la demande : PCT/FR 91/00444

N° de la publication : W 09 118 981

Titre de l'invention : Facteurs de croissance neurotropes comprenant un peptide homéoboîte

Classement : C2N 15/12

DECISION
du 12 novembre 1992

Demandeur : C.N.R.S. et al.

Référence : PCT Article 17(3) a) et Règles 13 et 40

Mot clé : "Non unité a posteriori - (non) - Réserve justifiée"



N° du recours: W 49/91 - 3.3.2

Demande internationale N° PCT/FR 01/00444

D E C I S I O N
de la Chambre de recours technique 3.3.2
du 12 novembre 1992

Déposant : Centre National de la Recherche Scientifique
15, Quai Anatole France
75700 Paris - France

Mandataire : Cabinet ORES
M. B. Ores
6, avenue de Messine
75008 Paris - France

Objet de cette décision : Réserve formulée par le déposant à la règle 40(2)c) du Traité de Coopération en matière de brevets à l'encontre de l'invitation (fixation de taxes additionnelles) du département de La Haye de l'Office européen des brevets du 4 octobre 1991.

Composition de la Chambre:

Président : P.A.M. Lançon
Membres : A. Nuss
C. Holtz

Exposé des faits et conclusions

I. Le demandeur a déposé la demande internationale PCT/FR 91/00444 comprenant entre autres les revendications suivantes :

- 1) Polypeptide, choisi dans le groupe constitué par les peptides homéoboîtes et les fragments de ceux-ci, pour l'utilisation comme médicament.
- 4) Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il est lié à une autre séquence polypeptidique.
- 6) Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour l'utilisation comme facteur de croissance cellulaire, en particulier neurotrope.
- 7) Polypeptide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, pour l'utilisation comme vecteur de transport intracellulaire de molécules actives sur les fonctions cellulaires.
- 8) Utilisation d'un polypeptide tel que défini dans les revendications 1 à 5, comme agent actif sur des cellules en culture.
- 9) Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit polypeptide est utilisé comme facteur de croissance.
- 13) Composition cellulaire utilisable dans les techniques de greffe de neurones, laquelle composition est caractérisée en ce qu'elle contient une association de neurones que l'on souhaite greffer, et de cellules transformées aptes à synthétiser et sécréter un peptide homéoboîte ou un peptide de fusion comprenant une séquence homéoboîte.

II. Le département à La Haye de l'Office européen des brevets, agissant en qualité d'administration chargée de la recherche internationale (ACRI), a adressé au demandeur, conformément à l'article 17.3) a) et à la règle 40.1 PCT, une invitation à payer deux taxes de recherche

additionnelles au motif que la demande ne satisfait pas à l'exigence d'unité d'invention.

Dans une annexe à cette invitation, l'ACRI a précisé son objection de la façon suivante :

"Le polypeptide homéoboîte selon les revendications 1, 2 et 3 est connu ainsi que le montre les articles EMBO J., vol. 7, n° 13, 1988, pages 4299-4304 ; EMBO J., vol. 7, n° 13, 1988, pages 4305-4309 et Nucleic Acids Research, vol. 17, 1989, pages 10385-10402 cités par le requérant lui-même.

Par conséquent, il n'y a pas de concept inventif commun entre les diverses utilisations pharmaceutiques revendiquées. On peut différencier :

- 1) l'utilisation comme facteur de croissance cellulaire, en particulier sur les neurones (rev. : 6, 9 et partiellement 8, 11, 12 et 14).
- 2) l'utilisation comme vecteur intranucléaire de molécules actives sur le fonctionnement cellulaire, notamment lorsque le peptide homéoboîte est lié à un autre peptide ou à une séquence nucléotidique.

On a donc une seconde utilisation essentiellement différente du point de vue problème/solution et qui ne constitue donc pas une unité inventive avec la première utilisation pharmaceutique.

Enfin, la revendication 13 concerne une composition cellulaire associant des neurones à greffer et des cellules transformées sécrétant un peptide homéoboîte constitue une solution à un autre problème indépendant de l'utilisation du peptide connu per se.

1. Revendications 1, 2, 3, 6, 9 et 8, 11, 12, 14
partiellement : polypeptide homéoboîte
per se et utilisation comme facteur de
croissance.
2. Revendications 4, 5, 7, 10 et partiellement 8, 11, 12,
14 : utilisation comme vecteur
intranucléaire de peptide homéoboîte et
peptide homéoboîte lié à un autre peptide
ou à une séquence oligonucléotidique.
3. Revendication 13 : composition cellulaire."

III. Le demandeur a acquitté les taxes additionnelles requises, dans le délai fixé par l'invitation, tout en formulant une réserve au sens de la règle 40.2 c) PCT.

A l'appui de sa réserve, le demandeur a fait valoir essentiellement que l'utilisation d'un peptide homéoboîte comme facteur de croissance, son utilisation comme vecteur de transport intracellulaire, ainsi que les compositions cellulaires comprenant des cellules transformées aptes à sécréter un peptide homéoboîte, représentent trois aspects d'une même invention qui, en l'espèce, résulte de la constatation faite par les inventeurs des propriétés de pénétration active cellulaire du peptide homéoboîte.

En d'autres termes, il apparaît clairement que toutes les utilisations du peptide homéoboîte qui sont revendiquées dans la demande en instance n'ont pu être envisagées que parce que les inventeurs ont mis en évidence les propriétés de pénétration intracellulaire dudit peptide, et que ces applications ne forment entre elles qu'un seul concept inventif général.

En conséquence, le demandeur sollicite le remboursement de l'ensemble des taxes additionnelles.

Motifs de la décision

1. La réserve est recevable.
2. Dans l'annexe à son invitation, l'ACRI se base sur trois documents de l'état de la technique cités dans la communication relative au résultat de recherche internationale partielle (formulaire PCT ISA/206) afin de montrer que le polypeptide homéoboîte selon les revendications 1, 2 et 3 est déjà connu (voir point II supra). Pour la Chambre, cette façon d'objecter à l'unité d'invention ne peut que signifier que chacun des trois documents mentionnés par l'ACRI est susceptible de détruire la nouveauté des polypeptides en cause.
3. Dans le cas présent, l'état de la technique cité par l'ACRI décrit sans aucun doute des peptides homéoboîtes. La situation est donc, de ce point de vue, parfaitement claire, puisque le demandeur montre lui-même l'existence de tels peptides dans le préambule de la description. Pour ce faire, il se base sur les trois documents cités dans l'annexe à l'invitation de l'ACRI, c'est-à-dire (1) Nucleic Acid Res., 17(1989), 10385, (2) EMBO J., 7(1988), 4299 et (3) EMBO J. 7(1988), 4305 (voir page 1, ligne 6 à page 3, ligne 24 de la demande internationale). En outre, la discussion de l'état de la technique dans la demande conduit à la constatation suivante :

"Bien que l'on dispose maintenant de nombreuses données, obtenues in vitro et en système acellulaire, sur la liaison peptide homéoboîte/ADN, on ignorait jusqu'à présent quelles en étaient les conséquences sur les fonctions cellulaires. On ignorait même si les peptides homéoboîtes étaient susceptibles de posséder une activité propre, ou si leur rôle se bornait simplement à permettre la liaison homéoprotéine/ADN" (voir page 3, lignes 25 à 32).

4. Afin de déterminer de façon objective le problème technique à la base de l'invention telle que revendiquée, il convient d'évaluer le résultat réellement obtenu par rapport à l'état de la technique le plus proche, conformément à l'approche "problème/solution" utilisée par les chambres de recours. Compte-tenu de ce qui a été dit aux points 2 et 3 ci-dessus, ceci signifie que le problème sous-jacent à l'invention peut être vu, tout au moins à ce stade, comme étant celui de l'utilisation pratique des polypeptides homéoboîtes connus.

Pour résoudre ce problème, les revendications de la demande internationale proposent d'une part un polypeptide, choisi dans le groupe constitué par les peptides homéoboîtes et les fragments de ceux-ci, éventuellement associé à une autre séquence peptidique comme médicament (revendications 1 et 4), plus particulièrement comme facteur de croissance cellulaire, en particulier neurotrophe (revendication 6).

D'autre part, elles proposent l'utilisation d'un tel peptide comme vecteur de transport (revendication 7) ou encore une composition cellulaire utilisable dans les techniques de greffe de neurones (composition qui contient une association de neurones que l'on souhaite greffer, et de cellules transformées aptes à synthétiser et sécréter un peptide homéoboîte ou un peptide de fusion comprenant une séquence homéoboîte) (revendication 13).

5. La nouveauté des différentes solutions revendiquées ne pose aucune difficulté puisqu'il n'a pas été montré par l'ACRI qu'une quelconque utilisation pratique des polypeptides homéoboîtes avait déjà été envisagée dans les documents de l'art antérieur relevés. Ceci est valable pour toutes les revendications, y compris les revendications indépendantes 1 et 14 rédigées sous la forme d'une première application thérapeutique puisque le caractère de nouveauté

de leur objet découle du nouvel emploi thérapeutique (voir décision G 6/83, JO OEB 1985, 67).

6. Il ressort de ce qui précède que chacune des diverses utilisations trouvées dans le cadre de la présente demande internationale doit être considérée comme étant une solution valable du problème posé. Par conséquent, la seule question qui se pose encore est celle de savoir si les solutions trouvées sont liées entre elles de telle sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général (voir règle 13.1 PCT).

Selon la description, en étudiant l'action de peptides homéoboîtes synthétiques sur des cultures cellulaires, on a découvert des propriétés surprenantes desdits peptides, propriétés qui n'avaient jamais été soupçonnées jusqu'alors. Les inventeurs de la présente demande ont en effet constaté que les peptides homéoboîtes synthétiques, lorsqu'ils sont additionnés à des cellules nerveuses en culture, pénètrent dans toutes les cellules de la culture et que l'entrée des peptides dans les neurones est suivie d'une accumulation dans le noyau. Cette accumulation est non seulement bloquée par préincubation avec un oligonucléotide contenant la séquence consensus ATTA, mais également par préincubation avec des fragments d'ADN double brin non spécifique (c'est-à-dire ne contenant pas la séquence consensus).

Les inventeurs, en analysant ce processus de pénétration, ont démontré l'importance dans celui-ci de la région correspondant à l'hélice 3 + 4 (27 derniers acides aminés du peptide homéoboîte).

Ils ont également observé la pénétration de polypeptides comprenant ce peptide homéoboîte.

Ils ont également observé ce phénomène, bien qu'à un degré moindre, dans des cultures de cellules autres que les cellules nerveuses.

Les inventeurs ont en outre montré que l'accumulation de peptides homéoboîtes dans le noyau était accompagnée d'une croissance et d'une différenciation cellulaire intense. Ces propriétés des peptides homéoboîtes, démontrées par les inventeurs, permettent leur utilisation pour l'obtention de nouveaux médicaments, ainsi que leur utilisation in vitro comme agent actif sur des cultures cellulaires.

En effet, il découle des travaux des inventeurs que les peptides homéoboîtes ou des fragments de ceux-ci, sont à même de fournir de nouveaux facteurs de croissance, en particulier neurotropes, et/ou de nouveaux vecteurs de transport transmembranaires et intracellulaires de molécules actives sur les fonctions cellulaires, en particulier de peptides et d'oligonucléotides (voir page 3, ligne 33 à page 4, ligne 36).

Comme les applications envisagées résultent toutes de la mise en oeuvre des propriétés de pénétration du peptide homéoboîte (ou des fragments de ceux-ci), il ne peut être nié que c'est cet effet technique commun qui constitue la relation technique, au sens de la règle 13.2 PCT, entre les solutions proposées et qui les unit. Pour cette raison, la Chambre estime qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général au sens de la règle 13.1 PCT.

7. Comme les diverses revendications dépendantes concernent simplement des modes particuliers de réalisation des objets couverts par les revendications dont elles dépendent, le contenu de ces revendications ne peut d'aucune façon mettre en cause la conclusion ci-dessus. Ceci est entièrement conforme à la règle 13.4 PCT.
8. En conséquence, tous les objets revendiqués appartiennent au même concept inventif général et l'objection de défaut d'unité n'est pas justifiée. Les taxes additionnelles de recherche ne doivent donc pas être retenues.

Dispositif

Par ces motifs, il est statué comme suit :

1. L'invitation à payer deux taxes additionnelles est annulée ;
2. Le remboursement des taxes additionnelles payées sous réserve est ordonné.

Le Greffier

Le Président

P. Martorana

P.A.M. Lançon